

Melania Mikołajczyk-Solińska¹, Marcin Kosmowski², Józef Drzewoski¹¹Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi²Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Zbyt intensywne leczenie chorych na cukrzycę typu 2 w podeszłym wieku

Glycemic overtreatment among very old adults with type 2 diabetes mellitus

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Mikołajczyk-Solińska M, Kosmowski M, Drzewoski J. Glycemic overtreatment among very old adults with type 2 diabetes mellitus. Clin Diabetol 2018; 7, 2: 102–107. DOI: 10.5603/DK.2018.0004.

Należy cytować wersję pierwotną.

STRESZCZENIE

Wstęp. U starszych pacjentów z cukrzycą typu 2 (T2DM) oraz poważnymi chorobami współistniejącymi ryzyko wynikające ze ścisłej kontroli glikemii przewyższa jej korzyści. Cele niniejszej pracy obejmowały ocenę odsetka hemoglobiny glikowanej A_{1c} (HbA_{1c}) u chorych na T2DM ≥ 80. roku życia oraz porównanie odsetka HbA_{1c} u chorych hospitalizowanych z powodu ciężkiej hipoglikemii (SH) i innych przyczyn internistycznych. **Materiał i metody.** Do badania włączono 166 chorych na T2DM powyżej 80. roku życia, hospitalizowanych w latach 2009–2013 z różnych przyczyn internistycznych. **Wyniki.** Średni wiek pacjentów wynosił 83,72 ± 3,19 roku, średni czas trwania cukrzycy 9,14 ± 5,88 roku, średni wskaźnik masy ciała (BMI) 27,87 ± 4,51 kg/m² i średni współczynnik filtracji kłębuszkowej (GFR) 58,94 ± 25,87 ml/min/1,73 m². Średnia wartość HbA_{1c} dla całej grupy wynosiła 7,61 ± 1,87% (59,77 ± 20,48 mmol/mol). Ścisłą kontrolę glikemii z HbA_{1c} < 7,0% (53 mmol/mol) odnotowano u 77 chorych (46%). Ciężką hipoglikemię rozpoznano u 19 (11%) pacjentów. Chorzy z SH cechowali się istotnie niższym średnim odsetkiem HbA_{1c} niż pacjenci hospitalizowani z innych przyczyn (6,38 ± 1,22 vs. 7,77 ±

1,88% (46,31 ± 13,36 vs. 61,51 ± 20,63 mmol/mol); p = 0,002). Częstość występowania zawału serca i/lub udaru mózgu była prawie dwukrotnie wyższa u chorych na cukrzycę hospitalizowanych z powodu SH niż u pacjentów bez hipoglikemii (47 vs. 28%; $\chi^2 = 3,03$; p = 0,082). Ciężką hipoglikemię stwierdzono tylko u pacjentów otrzymujących insulinę (n = 10) lub pochodną sulfonilomocznika (SU) (n = 9). **Wnioski.** Mimo że u chorych na T2DM w starszym wieku ryzyko wynikające z intensywnego leczenia hipoglikemizującego przewyższa jego korzyści, połowa badanych cechowała się ścisłą kontrolą glikemii. Co dziesiąty pacjent był hospitalizowany z powodu SH. U osób z SH odnotowano istotnie niższy średni odsetek HbA_{1c} niż u osób hospitalizowanych z innych przyczyn. Obserwacje autorów sugerują, że znaczna część pacjentów z T2DM w wieku ≥ 80 lat może być leczona zbyt intensywnie.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, ciężka hipoglikemia, hemoglobina glikowana A_{1c}, choroby w podeszłym wieku

ABSTRACT

Introduction. In older type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients with serious comorbidities, tight glycemic control exceeds the benefits. The aim of the study was to assess glycated hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) in hospitalized T2DM patients aged ≥ 80 years and to compare the level of HbA_{1c} in diabetics with and without severe hypoglycemia (SH) at admission.

Material and methods. We enrolled 166 consecutive T2DM patients ≥ 80 years of age with a wide spectrum of comorbidities hospitalized between 2009–2013.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Melania Mikołajczyk-Solińska
Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Farmakologii Klinicznej
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. Pomorska 251, 92–213 Łódź
Tel.: 42 201 43 80, faks: 42 201 43 81
e-mail: melania.mikolajczyk@umed.lodz.pl
Tłumaczenie: lek. Małgorzata Kamińska
Nadesłano: 03.12.2017 Przyjęto do druku: 17.01.2018

Results. Patients' mean age was 83.72 ± 3.19 years and mean diabetes duration was 9.14 ± 5.88 years, body mass index (BMI) was 27.87 ± 4.51 kg/m² and the glomerular filtration rate (GFR) was 58.94 ± 25.87 ml/min/1.73 m². Mean HbA_{1c} for the whole group was $7.61 \pm 1.87\%$ (59.77 ± 20.48 mmol/mol). Tight glycemic control with HbA_{1c} < 7.0% (53 mmol/mol) was observed in 77 patients (46%). SH was diagnosed in 19 (11%) patients. Subjects with SH had significantly lower mean HbA_{1c} level than those hospitalized for other reason [6.38 ± 1.22 vs. $7.77 \pm 1.88\%$ (46.31 ± 13.36 vs. 61.51 ± 20.63 mmol/mol), $p = 0.002$]. A history of myocardial infarction and/or stroke was reported almost two-fold more frequently by the diabetics hospitalized for SH than diabetics without hypoglycaemia (47 vs. 28%, $\chi^2 = 3.03$, $p = 0.082$). SH was diagnosed only in patients receiving insulin ($n = 10$) or sulfonylurea ($n = 9$).

Conclusion. Despite the fact, that harms of intensive hypoglycemic treatment exceed the benefits for older patients with T2DM, half of them reached tight glycemic control. Every tenth patient was hospitalized because of SH. Subjects with SH had significantly lower mean HbA_{1c} level than those hospitalized for other reason. Our observations suggest that a substantial proportion of T2DM patients ≥ 80 years may be overtreated.

Key words: type 2 diabetes mellitus, severe hypoglycemia, glycated hemoglobin A_{1c}, very old people

Wstęp

W związku z obserwowanym we współczesnych społeczeństwach wydłużeniem średniego czasu życia należy się spodziewać, że u znacznej grupy chorych w podeszłym wieku będą występowały zaburzenia homeostazy glukozy, w tym cukrzyca typu 2 (T2DM, *type 2 diabetes*) [1]. Zgodnie z szacunkami *International Diabetes Federation* ogólny odsetek chorych na cukrzycę w grupie wiekowej 65–99 lat wynosi 18,8% [2]. Dostępnych jest niewiele informacji na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania różnych schematów leczenia hiperglikemii w tej grupie chorych [3]. W badaniu ACCORD wykazano, że intensywna kontrola glikemii wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością, zwłaszcza w przypadku chorych w starszym wieku z długim czasem trwania T2DM i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym [4].

Ciężka hipoglikemia (SH, *severe hypoglycaemia*) zwiększa ryzyko poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonu [5]. W związku z tym, że ryzyko

SH i jej poważnych następstw jest znacznie wyższe u chorych w podeszłym wieku niż u młodszych osób z T2DM, leczenie hiperglikemii w tej grupie chorych na cukrzycę powinno być wysoce zindywidualizowane i mniej restrykcyjne. Główne cele terapii powinny obejmować zapewnienie dobrej jakości życia i zminimalizowanie ryzyka hipoglikemii. Jednak ze względu na brak danych naukowych dotyczących docelowych wartości glikemii i hemoglobiny glikowanej A_{1c} (HbA_{1c}, *glycated haemoglobin A_{1c}*) u chorych w podeszłym wieku dostępne wytyczne terapeutyczne są oparte na ekstrapolacji danych uzyskanych w badaniach z udziałem młodszych pacjentów i na opiniach ekspertów. W najnowszych wytycznych podkreślono, że u osób w bardzo podeszłym wieku konieczne jest ostrożne i bardziej zachowawcze leczenie hiperglikemii ze względu na związane z wiekiem zmiany czynności nerek i wątroby, obecność chorób układu sercowo-naczyniowego oraz zmniejszenie sprawności fizycznej i umysłowej. Według wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) zalecana docelowa wartość odsetka HbA_{1c} u osób w podeszłym wieku, które chorują od wielu lat na cukrzycę i przebyły zawał serca i/lub udar mózgu, wynosi $\leq 8,0\%$ (64 mmol/mol) [6]. W wytycznych *American Diabetes Association* (ADA) zaleca się, aby u chorych w złym stanie zdrowia/obciążonych dodatkowymi czynnikami (wymagających długoterminowej opieki, w schyłkowym stadium chorób przewlekłych, z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami poznawczymi) jako docelowe przyjąć wartości HbA_{1c} < 8,5% (69 mmol/mol) [7]. Również *American Geriatrics Society* zaleca indywidualizację celów leczenia u chorych w wieku ≥ 65 lat, ale u osób obciążonych dodatkowymi chorobami, w złym stanie zdrowia, u których przewidywany czas życia jest stosunkowo krótki, docelowa wartość HbA_{1c} wynosi nawet < 9% (75 mmol/mol) [8].

Cele niniejszej pracy obejmowały ocenę odsetka HbA_{1c} u chorych na T2DM w wieku ≥ 80 lat oraz porównanie odsetka HbA_{1c} u chorych hospitalizowanych z powodu ciężkiej SH i innych przyczyn internistycznych.

Material i metody

Do badania włączono 166 chorych na T2DM w wieku 80 lat lub starszych (zakres wieku: 80–98 lat). Wszyscy zostali skierowani na oddział szpitalny w latach 2009–2013 z powodu różnych powikłań cukrzycy, w tym SH, lub chorób związanych z wiekiem — głównie chorób układu sercowo-naczyniowego i oddechowego. Ciężka hipoglikemia była rozpoznawana, zgodnie z zaleceniami PTD i ADA, przez ratowników medycznych wezwanych przez członków rodziny lub sąsiadów pacjentów bądź personel domów opieki [6, 7]. Natychmiast po posta-

wieniu diagnozy SH chorym podawano 20-procentowy roztwór glukozy we wlewie dożylnym, co powodowało stopniową poprawę stanu neurologicznego. Następnie pacjentów transportowano do szpitala.

Kryteria włączenia do badania obejmowały T2DM stwierdzoną na podstawie danych z wywiadu oraz leczenie przewlekłej hiperglikemii rozpoczęte co najmniej 90 dni przed przyjęciem do szpitala. Z badania wykluczono chorych z zaawansowaną demencją, ciężkimi zaburzeniami psychicznymi lub jakimikolwiek ciężkimi chorobami uniemożliwiającymi udział w badaniu.

Na oddziale ratunkowym wszystkich uczestników poddano badaniu przedmiotowemu, a także zebrano od nich wywiad chorobowy z uwzględnieniem częstości hipoglikemii. Odnotowano leki przyjmowane przez chorych, kładąc szczególny nacisk na preparaty przeciwcukrzycowe. Stosowane leczenie podzielono na następujące kategorie: (1) monoterapia pochodnymi sulfonilomocznika (SU, *sulphonylureas*); (2) monoterapia metforminą; (3) metformina plus SU; (4) monoterapia insuliną; (5) insulina plus metformina; (6) insulina plus SU; (7) wyłącznie dieta.

Pobrano próbki krwi żyłnej w celu zmierzenia stężeń w osoczu glukozy, kreatyniny, mocznika oraz lipidów, aktywności enzymów wątrobowych i odsetka HbA_{1c}. Współczynnik filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*) obliczono za pomocą wzoru Cockrofta–Gaulta. Wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) obliczono, dzieląc masę ciała chorego w kilogramach przez kwadrat wzrostu w metrach.

Następnego dnia chorych hospitalizowanych z powodu SH (grupa A) zapytano o początek typowych objawów SH, ich czas trwania i nasilenie, rodzaj stosowanych leków hipoglikemizujących i ich dawkę oraz o zależność czasową między przyjęciem leku a spożyciem posiłku. Ponadto wszystkich chorych na cukrzycę z SH pytano, jak często występowały u nich epizody hipoglikemii i o to, w jakim stopniu odczuwają jej objawy (świadomość hipoglikemii). Niektórzy pacjenci nie byli w stanie odpowiedzieć na wszystkie pytania ze względu na występujące czasami po hipoglikemii epizody niepamięci. Dane chorych z grupy A porównano z danymi uzyskanymi u chorych z T2DM hospitalizowanych z powodów innych niż hipoglikemia (grupa B).

Badanie uzyskało akceptację komisji bioetycznej i zostało przeprowadzone zgodnie z wymogami Deklaracji Helsińskiej.

Dane przedstawiono jako średnie \pm odchylenie standardowe (SD, *standard deviation*); różnice między średnimi oceniano za pomocą jednoczynnikowego testu ANOVA. Do analizy zmiennych katerycznych zastosowano test χ^2 Pearsona. Wartości $p < 0,05$ uważano za istotne statystycznie. Wszystkie obliczenia

Tabela 1. Parametry kliniczne i laboratoryjne przy przyjęciu do szpitala u wszystkich chorych na cukrzycę typu 2 uczestniczących w badaniu

Parametry	Ogółem (n = 166)
Wiek (lata)	83,72 \pm 3,19
Płeć	F = 125; M = 41
Czas trwania cukrzycy (lata)	9,14 \pm 5,88
BMI [kg/m ²]	27,87 \pm 4,51
HbA _{1c} (%)	7,61 \pm 1,87
HbA _{1c} [mmol/mol]	59,77 \pm 20,48
Glukoza [mmol/l]	12,64 \pm 13,88*
Kreatynina [μ mol/l]	108,27 \pm 51,28
Mocznik [mmol/l]	9,76 \pm 5,71
GFR [ml/min/1,73 m ²]	58,94 \pm 25,87
ALT [j./l]	19,59 \pm 13,34
AST [j./l]	23,60 \pm 14,22
Liczba chorych z zawałem serca i/lub udarem mózgu w wywiadzie	50

Dane przedstawiono jako średnie \pm odchylenie standardowe

*Należy pamiętać, że stężenie glukozy we krwi mierzono na oddziale ratunkowym około 20–30 minut po podaniu przez ratowników medycznych glukozy we wlewie dożylnym. ALT (*alanine aminotransferase*) — aminotransferaza alaninowa; AST (*aspartate aminotransferase*) — aminotransferaza asparaginianowa; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; F (*female*) — płeć żeńska; GFR (*glomerular filtration rate*) — współczynnik filtracji kłębuszkowej; HbA_{1c} (*glycated haemoglobin A_{1c}*) — hemoglobina glikowana A_{1c}; M (*male*) — płeć męska

statystyczne przeprowadzono za pomocą pakietu oprogramowania STATISTICA ver. 10.0 (StatSoft, Tulsa, Oklahoma, Stany Zjednoczone).

Wyniki

Charakterystykę kliniczną i parametry laboratoryjne w całej badanej grupie przedstawiono w tabeli 1. Do badania włączono ogółem 166 chorych z rozpoznaną T2DM (125 kobiet i 41 mężczyzn). Średni wiek chorych wynosił 83,72 \pm 3,19 roku. Średni czas trwania cukrzycy wynosił 9,14 \pm 5,88 roku, a średni odsetek HbA_{1c} — 7,61 \pm 1,87% (59,77 \pm 20,48 mmol/mol). Ścisłą kontrolę glikemii z wartościami HbA_{1c} wynoszącymi < 7% (53 mmol/mol) stwierdzono u 77 (46%) chorych. Dziewiętnastu chorych (11%) spośród całej analizowanej grupy było hospitalizowanych z powodu SH. Farmakologiczne leczenie hiperglikemii stosowało 154 chorych na T2DM, a tylko u 12 chorych terapia ograniczała się do diety. Dwadzieścia jeden osób otrzymywało leki hipoglikemizujące mimo odsetka HbA_{1c} wynoszącego < 6% (42 mmol/mol). Leczenie przeciwcukrzycowe stosowane przez chorych na T2DM w podeszłym wieku przed przyjęciem do szpitala scharakteryzowano w tabeli 2.

Tabela 2. Leki przeciwcukrzycowe przyjmowane przed hospitalizacją przez chorych na cukrzycę typu 2 w podeszłym wieku

Leki hipoglikemizujące	Liczba chorych
Tylko SU	48 (29%)
Tylko metformina	25 (15%)
Metformina + SU	2 (1%)
Tylko insulina	41 (25%)
Insulina + metformina	27 (16%)
Insulina + SU	11 (7%)
Bez farmakoterapii/tylko dieta	12 (7%)

SU (*sulphonylurea*) — pochodne sulfonilomocznika

Większość chorych na cukrzycę stosowała SU lub insulinę. U 10 chorych SH wiązała się z insulinoterapią, a u 9 chorych z przyjmowaniem SU. Warto zaznaczyć, że to poważne powikłanie nie rozwinęło się u żadnego chorego przyjmującego metforminę w monoterapii bądź w skojarzeniu z insuliną lub SU.

Nie stwierdzono istotnych różnic pod względem wieku, płci, wartości wskaźnika BMI, czasu trwania cukrzycy ani biochemicznych wskaźników czynności nerek i wątroby między chorymi na T2DM hospitalizowanymi z powodu epizodu SH (grupa A) a osobami, u których to powikłanie nie wystąpiło (grupa B). Co ciekawe, średni odsetek HbA_{1c} był istotnie niższy w grupie A [6,38 ± 1,22 vs. 7,77 ± 1,88% (46,31 ± 13,36 vs. 61,51 ± 20,63 mmol/mol); *p* = 0,002].

Odsetek chorych, którzy przebyli udar mózgu i/lub zawał serca, był wyższy (choć różnica nie była istotna

statystycznie) w grupie chorych z SH niż u chorych na cukrzycę hospitalizowanych z innych powodów internistycznych (47 vs. 28%; $\chi^2 = 3,03$; *p* = 0,082) (tab. 3).

Do najczęstszych objawów SH w tej grupie wiekowej — jak wynika z informacji przekazanych przez chorych lub członków ich rodzin — należały senność, splątanie i utrata przytomności. Dziewiętnastu chorych z SH podało, że utracili zdolność odczuwania objawów związanych z obniżającym się stężeniem glukozy we krwi i nie podejmują żadnych działań zapobiegawczych w celu uniknięcia hipoglikemii. Tylko trzy osoby deklarowały pełną lub częściową świadomość hipoglikemii.

Dyskusja

Mimo że w przypadku chorych na cukrzycę w starszym wieku ryzyko wynikające z intensywnego leczenia przewyższa jego korzyści [4] u połowy osób włączonych do badania autorów odsetek HbA_{1c} wynosił mniej niż 7% (53 mmol/mol). Co 10. chory był hospitalizowany z powodu SH. Obserwacje autorów są zgodne z wynikami innych badań, wskazującymi, że znaczna część chorych na cukrzycę w podeszłym wieku może być leczona zbyt intensywnie [9–11].

Bahrman i wsp. stwierdzili, że chorzy na T2DM w podeszłym wieku, u których występowały epizody SH, charakteryzowali się odsetkiem HbA_{1c} niższym niż wartości tego wskaźnika zalecane dla tej grupy wiekowej [12]. W badaniu autorów również wykazano, że u starszych pacjentów hospitalizowanych z powodu SH średni odsetek HbA_{1c} był nie tylko niższy od zalecanych wartości docelowych dla tej grupy, ale również istotnie niższy niż u osób hospitalizowanych z innych przyczyn.

Tabela 3. Parametry kliniczne i laboratoryjne u chorych na cukrzycę typu 2 w zależności od grupy

Parametr	A (n = 19)	B (n = 147)	p
Wiek (lata)	83,26 ± 2,51	83,78 ± 3,27	0,505
Płeć	F = 17; M = 2	F = 108; M = 39	0,127
Czas trwania cukrzycy (lata)	8,78 ± 5,01	9,19 ± 5,99	0,776
HbA _{1c} (%)	6,38 ± 1,22	7,77 ± 1,88	0,002
HbA _{1c} [mmol/mol]	46,31 ± 13,36	61,51 ± 20,63	
Glukoza przy przyjęciu do szpitala* [mmol/l]	5,60 ± 4,33	13,55 ± 14,43	0,018
BMI [kg/m ²]	27,64 ± 4,20	27,90 ± 4,56	0,814
Kreatynina [μ mol/l]	100,10 ± 32,94	109,32 ± 53,18	0,462
Mocznik [mmol/l]	8,83 ± 4,12	9,88 ± 5,89	0,453
GFR [ml/min/1,73 m ²]	56,84 ± 21,26	55,6 ± 24,54	0,834
ALT [j./l]	17,57 ± 9,87	19,86 ± 13,73	0,483
AST [j./l]	23,89 ± 20,58	23,56 ± 13,27	0,924
Liczba chorych z zawałem serca i/lub udarem mózgu w wywiadzie	9	41	0,082

Dane przedstawiono jako średnie ± odchylenie standardowe. Wartości *p* < 0,05 — różnice istotne statystycznie

*Stężenie glukozy w surowicy po leczeniu zastosowanym przez ratowników medycznych. ALT (*alanine aminotransferase*) — aminotransferaza alaninowa; AST (*aspartate aminotransferase*) — aminotransferaza asparaginianowa; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; F (*female*) — płeć żeńska; GFR (*glomerular filtration rate*) — współczynnik filtracji kłębuszkowej; HbA_{1c} (*glycated haemoglobin A_{1c}*) — hemoglobina glikowana A_{1c}; M (*male*) — płeć męska

Ponadto stwierdzono, że osoby z SH — należące do grupy, która powinna się cechować najbardziej liberalnymi celami terapeutycznymi — dwukrotnie częściej padały w wywiadzie przebyte zawału serca i/lub udaru mózgu. Brak statystycznie istotnej różnicy w częstości tych powikłań makronaczyniowych może wynikać z nierównej liczby chorych w porównywanych grupach.

Hipoglikemia, szczególnie SH, występująca u chorych na cukrzycę w podeszłym wieku jest niebezpieczna, zwłaszcza w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego i nerwowego. Niskie stężenie glukozy we krwi prowadzi do nadmiernej aktywności układu współczulnego, którego następstwem jest wyrzut katecholamin. Zwiększone stężenie katecholamin we krwi powoduje wzrost oporu obwodowego, nadreaktywność płytek krwi, uszkodzenie śródbłonna naczyniowego, stres oksydacyjny, zaburzenia zakrzepowo-zatorowe, zapalenie i destabilizację blaszki miażdżycowej, zawał serca, komorowe zaburzenia rytmu i nagły zgon [13–15]. Hipoglikemia, nawet jeśli jest łagodna, powoduje zaburzenia funkcji poznawczych i przyspiesza rozwój demencji u osób w podeszłym wieku [16, 17]. Z drugiej strony, u starszych chorych na cukrzycę z zaburzeniami funkcji poznawczych występuje trzykrotnie większe ryzyko wystąpienia SH wymagającej pomocy medycznej [18]. Ponadto SH zwiększa ryzyko upadków i złamań oraz wiąże się z koniecznością zapewnienia opieki innym osobom [19]. Hipoglikemia oraz lęk przed hipoglikemią istotnie obniżają jakość życia. Stwierdzono, że chorzy z nawracającymi epizodami hipoglikemii mają przewlekłe zaburzenia nastroju, z depresją i stanami lękowymi włącznie [20], a także występuje u nich istotne obniżenie ilości i jakości snu [21].

Istnieje wiele czynników ryzyka SH u osób w podeszłym wieku. Po pierwsze, ryzyko to może się wiązać ze zmniejszeniem masy i pogorszeniem czynności komórek β , co prowadzi do niedoboru insuliny i konieczności stosowania insulinoterapii [22]. Po drugie, może ono być uwarunkowane związanym z wiekiem zaburzeniem kontrregulacji hormonalnej, zwłaszcza w odniesieniu do glukagonu i hormonu wzrostu. U osób chorujących na T2DM od wielu lat odpowiedź na hipoglikemię w postaci wyrzutu glukagonu praktycznie nie istnieje [23, 24]. Ponadto chorzy, u których często występuje hipoglikemia, nie odczuwają objawów reakcji adrenergicznej na obniżające się stężenie glukozy we krwi. Wystąpienie neuroglikopenii przed wystąpieniem objawów ostrzegawczych ze strony układu autonomicznego określa się mianem braku świadomości hipoglikemii [24, 25]. Autorzy stwierdzili brak świadomości hipoglikemii u bardzo wysokiego odsetka chorych na cukrzycę w podeszłym wieku uczestniczących w przedstawionym badaniu.

Kolejnym ważnym czynnikiem ryzyka niskiego stężenia glukozy we krwi jest niedożywienie. Mimo że proces starzenia wiąże się ze skłonnością do hiperglikemii ze względu na zmianę składu ciała, gromadzenie tkanki tłuszczowej trzewnej i zwiększenie insulinooporności, u osób w bardzo podeszłym wieku obserwuje się tendencję do hipoglikemii spowodowanej niedożywieniem. Należy zwrócić większą uwagę na zapobieganie niedożywieniu u osób starszych przez zwiększenie kaloryczności diety oraz utrzymanie masy mięśniowej [26, 27]. Uczestnicy badania z SH i bez SH mieli podobny wskaźnik BMI, jednak nie określono u nich składu ciała.

Innym ważnym czynnikiem ryzyka hipoglikemii są strukturalne i czynnościowe zaburzenia narządów odgrywających decydującą rolę w procesach farmakokinetycznych i farmakodynamicznych leków hipoglikemizujących. Związane z wiekiem pogorszenie czynności nerek i wątroby może powodować zaburzenia metabolizmu SU i insuliny, nasilając ich działanie hipoglikemizujące [28]. Jednak w przedstawionym badaniu autorzy nie zaobserwowali gorszych parametrów nerkowych ani wątrobowych u chorych, u których występowały epizody SH.

W badanej przez autorów grupie chorych epizody SH występowały tylko u osób przyjmujących insulinę lub SU w monoterapii lub w terapii skojarzonej. Te obserwacje są zgodne z wynikami innych badań, które pokazują, że stosowanie tych leków wiąże się z najwyższym ryzykiem hipoglikemii [9, 28]. Według listy Beersa, zawierającej leki zabronione w placówkach opieki długoterminowej, insuliny krótkodziałające i gliburyd (SU drugiej generacji) nie powinny być stosowane u chorych na cukrzycę w podeszłym wieku [29]. Należy podkreślić, że żaden z epizodów SH w grupie starszych chorych na T2DM nie był związany z przyjmowaniem metforminy. Jak sugerują wyniki przeglądu systematycznego dostępnych danych na temat bezpieczeństwa stosowania i skuteczności metforminy w leczeniu T2DM u pacjentów w starszym wieku, metformina wydaje się być lepszym, a na pewno nie gorszym lekiem w porównaniu z innymi terapiami przeciwcukrzycowymi w tej grupie chorych [30].

Wyniki badania autorów wskazują, że żadna z włączonych do niego osób w podeszłym wieku nie przyjmowała nowych leków przeciwcukrzycowych cechujących się mniejszym ryzykiem hipoglikemii [31, 32]. Niestety, wysokie ceny i brak refundacji to czynniki ograniczające stosowanie tych leków w Polsce, zwłaszcza przez osoby starsze, których na nie nie stać.

Karter i wsp. wskazują, że u osób powyżej 65. roku życia możliwa jest remisja T2DM. Wykazali oni, że niektórym pacjentom z T2DM udaje się przez długi

czas utrzymywać stężenia glukozy we krwi w zakresie wartości prawidłowych bez użycia leków hipoglikemizujących [33]. W badaniu autorów 12 chorych było skutecznie leczonych samą dietą. Nie można wykluczyć, że znajdowali się oni w fazie remisji choroby. Autorzy zdają sobie jednak sprawę, że aby potwierdzić takie założenie, należałoby obserwować tych chorych przez dłuższy czas po wypisaniu ze szpitala.

Kanadyjscy badacze dokonali ostatnio przeglądu systematycznego, w którym wykazali, że redukcja dawki lub wstrzymanie stosowania leków hipoglikemizujących u chorych z niskimi wartościami HbA_{1c} są możliwe i bezpieczne. W wytycznych *Canadian Clinical Practice Guidelines* zaleca się ograniczenie stosowania leków przeciwcukrzycowych u chorych w podeszłym wieku, u których występuje wysokie ryzyko hipoglikemii, w sytuacji gdy leki mogłyby spowodować inne działania niepożądane, oraz u chorych w złym stanie ogólnym, z demencją lub z niedługim przewidywanym czasem dalszego życia [34]. W przedstawionym badaniu 21 osobom zalecono leki hipoglikemizujące mimo odsetka HbA_{1c} wynoszącego $< 6\%$ (42 mmol/mol). Jeśli wspomniani autorzy mają rację, ci chorzy prawdopodobnie nie potrzebują żadnych leków przeciwcukrzycowych i wystarczające mogłoby się okazać leczenie nefarmakologiczne.

Leczenie T2DM u osób w bardzo podeszłym wieku stanowi poważne wyzwanie dla osób odpowiedzialnych za jakość opieki diabetologicznej. Ogólnie uważa się, że leczenie hiperglikemii w tej grupie chorych powinno być dobierane indywidualnie na podstawie oceny korzyści i ryzyka. Należy podkreślić, że hipoglikemia jest jatrogennym powikłaniem terapii T2DM, którego można uniknąć. Możliwe jest skuteczne i bezpieczne leczenie cukrzycy, pod warunkiem zapewnienia regularnej edukacji, dobrania odpowiedniej diety i aktywności fizycznej i częstego monitorowania glikemii. U chorych na T2DM w podeszłym wieku należy częściej wykonywać pomiary odsetka HbA_{1c} , aby na ich podstawie móc dostosowywać intensywność leczenia hiperglikemii i zmniejszać ryzyko hipoglikemii. Lekarze powinni zauważać zmiany w stanie zdrowia starszych pacjentów. W takiej sytuacji często konieczne jest zmniejszenie dawek różnych leków, również przeciwcukrzycowych, a nawet ich odstawienie.

Główną zaletę niniejszego badania stanowi to, że dotyczy ono ważnego i alarmującego problemu medycznego dotyczącego rosnącej grupy chorych na cukrzycę w starszym wieku. Dodatkowo, badana grupa składała się z osób w bardzo podeszłym wieku, które często nie są włączane do badań klinicznych. Poza tym było to badanie prowadzone w warunkach rzeczywi-

stych, a nie precyzyjnie zaplanowana wieloośrodkowa próba kliniczna.

Badanie ma również pewne ograniczenia. Po pierwsze, badana populacja była stosunkowo niewielka. Jednak biorąc pod uwagę, że badanie miało charakter jednoośrodkowy, a przewidywana długość życia chorych na cukrzycę jest o 8–10 lat krótsza w porównaniu z osobami bez cukrzycy, trudno byłoby zgromadzić istotnie większą grupę chorych na cukrzycę w wieku 80 lat i starszych. Po drugie, do badania zostali włączeni tylko ci pacjenci, z którymi kontakt był na tyle dobry, aby można było zebrać wywiad chorobowy. Po trzecie, chorzy uczestniczący w badaniu przyjmowali leki przeciwcukrzycowe starszej generacji cechujące się większym ryzykiem wywołania hipoglikemii. W Polsce osoby w bardzo zaawansowanym wieku nadal rzadko stosują nowsze, droższe leki przeciwcukrzycowe, których stosowanie wiąże się z mniejszym zagrożeniem hipoglikemią.

Wnioski

Mimo że u starszych chorych na T2DM ryzyko wynikające z intensywnego leczenia hipoglikemizującego przewyższa jego korzyści, połowa badanych pacjentów cechowała się ścisłą kontrolą glikemii. Co 10. chory był hospitalizowany z powodu SH. U osób z SH średni odsetek HbA_{1c} był istotnie niższy niż u osób hospitalizowanych z innych przyczyn. Obserwacje autorów sugerują, że znaczna część pacjentów z T2DM w wieku 80 lat lub starszych może być leczona zbyt intensywnie.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów w związku z artykułem.

Praca powstała w ramach działalności statutowej: UM 503/0-077-09/503-01-006.

PIŚMIENICTWO

1. Halter JB, Musi N, McFarland Horne F, et al. Diabetes and cardiovascular disease in older adults: current status and future directions. *Diabetes*. 2014; 63(8): 2578–2589, doi: [10.2337/db14-0020](https://doi.org/10.2337/db14-0020), indexed in Pubmed: 25060886.
2. IDF Diabetes Atlas. 8th ed. International Diabetes Federation 2017.
3. Valencia WM, Florez H. Pharmacological treatment of diabetes in older people. *Diabetes Obes Metab*. 2014; 16(12): 1192–1203, doi: [10.1111/dom.12362](https://doi.org/10.1111/dom.12362), indexed in Pubmed: 25073699.
4. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358(24): 2545–2559, doi: [10.1056/NEJMoa0802743](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802743), indexed in Pubmed: 18539917.
5. Lee AK, Warren B, Lee CJ, et al. The Association of Severe Hypoglycemia With Incident Cardiovascular Events and Mortality in Adults With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2018; 41(1): 104–111, doi: [10.2337/dc17-1669](https://doi.org/10.2337/dc17-1669), indexed in Pubmed: 29127240.

6. Polish Diabetes Association recommendations for the clinical management of patients with diabetes in 2017. *Clin Diabetol.* 2017; 3(suppl. A).
7. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2016. *Diabetes Care.* 2017; 40(suppl 1): S99–S104.
8. Moreno G, Mangione CM, Kimbro L, et al. American Geriatrics Society Expert Panel on Care of Older Adults with Diabetes Mellitus. Guidelines abstracted from the American Geriatrics Society Guidelines for Improving the Care of Older Adults with Diabetes Mellitus: 2013 update. *J Am Geriatr Soc.* 2013; 61(11): 2020–2026, doi: [10.1111/jgs.12514](https://doi.org/10.1111/jgs.12514), indexed in Pubmed: [24219204](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24219204/).
9. Lipska KJ, Ross JS, Miao Y, et al. Potential overtreatment of diabetes mellitus in older adults with tight glycemic control. *JAMA Intern Med.* 2015; 175(3): 356–362, doi: [10.1001/jamainternmed.2014.7345](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.7345), indexed in Pubmed: [25581565](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25581565/).
10. Penforis A, Fiquet B, Blicklé JF, et al. Potential glycemic overtreatment in patients ≥ 75 years with type 2 diabetes mellitus and renal disease: experience from the observational OREDIA study. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2015; 8: 303–313, doi: [10.2147/DMSO.S83897](https://doi.org/10.2147/DMSO.S83897), indexed in Pubmed: [26170705](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26170705/).
11. Andrews MA, O'Malley PG. Diabetes overtreatment in elderly individuals: risky business in need of better management. *JAMA.* 2014; 311(22): 2326–2327, doi: [10.1001/jama.2014.4563](https://doi.org/10.1001/jama.2014.4563), indexed in Pubmed: [24915264](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24915264/).
12. Bahrman A, Wörz E, Specht-Leible N, et al. [Diabetes care and incidence of severe hypoglycemia in nursing home facilities and nursing services: The Heidelberg Diabetes Study]. *Z Gerontol Geriatr.* 2015; 48(3): 246–254, doi: [10.1007/s00391-014-0626-9](https://doi.org/10.1007/s00391-014-0626-9), indexed in Pubmed: [24740530](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24740530/).
13. Frier BM, Scherthaner G, Heller SR. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes Care.* 2011; 34 Suppl 2: S132–S137, doi: [10.2337/dc11-s220](https://doi.org/10.2337/dc11-s220), indexed in Pubmed: [21525444](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21525444/).
14. Tanenberg RJ, Newton CA, Drake AJ. Confirmation of hypoglycemia in the. *Endocr Pract.* 2010; 16(2): 244–248, doi: [10.4158/EP09260.CR](https://doi.org/10.4158/EP09260.CR), indexed in Pubmed: [19833577](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19833577/).
15. Joy NG, Tate DB, Younk LM, et al. Effects of Acute and Antecedent Hypoglycemia on Endothelial Function and Markers of Atherothrombotic Balance in Healthy Humans. *Diabetes.* 2015; 64(7): 2571–2580, doi: [10.2337/db14-1729](https://doi.org/10.2337/db14-1729), indexed in Pubmed: [25695946](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25695946/).
16. Mattishent K, Loke YK. Bi-directional interaction between hypoglycaemia and cognitive impairment in elderly patients treated with glucose-lowering agents: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2016; 18(2): 135–141, doi: [10.1111/dom.12587](https://doi.org/10.1111/dom.12587), indexed in Pubmed: [26446922](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26446922/).
17. Sheen YJ, Sheu WHH, Sheen YJ, et al. Association between hypoglycemia and dementia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016; 116: 279–287, doi: [10.1016/j.diabres.2016.04.004](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.04.004), indexed in Pubmed: [27321346](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27321346/).
18. Bruce DG, Davis WA, Casey GP, et al. Severe hypoglycaemia and cognitive impairment in older patients with diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia.* 2009; 52(9): 1808–1815, doi: [10.1007/s00125-009-1437-1](https://doi.org/10.1007/s00125-009-1437-1), indexed in Pubmed: [19575177](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19575177/).
19. Zhao Y, Kachroo S, Kawabata H, et al. Association between hypoglycemia and fall-related fractures and health care utilization in older veterans with type 2 diabetes. *Endocr Pract.* 2016; 22(2): 196–204, doi: [10.4158/EP15640.OR](https://doi.org/10.4158/EP15640.OR), indexed in Pubmed: [26492544](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26492544/).
20. Barendse S, Singh H, Frier BM, et al. The impact of hypoglycaemia on quality of life and related patient-reported outcomes in Type 2 diabetes: a narrative review. *Diabet Med.* 2012; 29(3): 293–302, doi: [10.1111/j.1464-5491.2011.03416.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03416.x), indexed in Pubmed: [21838763](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21838763/).
21. Brod M, Christensen T, Bushnell DM. Impact of nocturnal hypoglycemic events on diabetes management, sleep quality, and next-day function: results from a four-country survey. *J Med Econ.* 2012; 15(1): 77–86, doi: [10.3111/13696998.2011.624144](https://doi.org/10.3111/13696998.2011.624144), indexed in Pubmed: [22029460](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22029460/).
22. Chang AM, Halter JB, et al. Aging and insulin secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003; 284(1): E7–12, doi: [10.1152/ajpendo.00366.2002](https://doi.org/10.1152/ajpendo.00366.2002), indexed in Pubmed: [12485807](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12485807/).
23. Segel SA, Paramore DS, Cryer PE. Hypoglycemia-associated autonomic failure in advanced type 2 diabetes. *Diabetes.* 2002; 51(3): 724–733, doi: [10.2337/diabetes.51.3.724](https://doi.org/10.2337/diabetes.51.3.724), indexed in Pubmed: [11872673](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11872673/).
24. Reno CM, Litvin M, Clark AL, et al. Defective counterregulation and hypoglycemia unawareness in diabetes: mechanisms and emerging treatments. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2013; 42(1): 15–38, doi: [10.1016/j.ecl.2012.11.005](https://doi.org/10.1016/j.ecl.2012.11.005), indexed in Pubmed: [23391237](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23391237/).
25. Martín-Timón I, Del Cañizo-Gómez FJ. Mechanisms of hypoglycemia unawareness and implications in diabetic patients. *World J Diabetes.* 2015; 6(7): 912–926, doi: [10.4239/wjdv6.i7.912](https://doi.org/10.4239/wjdv6.i7.912), indexed in Pubmed: [26185599](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26185599/).
26. Agarwal E, Marshall S, Miller M, et al. Malnutrition in the elderly: a narrative review. *Maturitas.* 2013; 76(4): 296–302, doi: [10.1016/j.maturitas.2013.07.013](https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.07.013), indexed in Pubmed: [23958435](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23958435/).
27. Abdelhafiz AH, Rodríguez-Mañas L, Morley JE, et al. Hypoglycemia in older people — a less well recognized risk factor for frailty. *Aging Dis.* 2015; 6(2): 156–167, doi: [10.14336/AD.2014.0330](https://doi.org/10.14336/AD.2014.0330), indexed in Pubmed: [25821643](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25821643/).
28. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, et al. Incidence and risk factors for serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *Arch Intern Med.* 1997; 157(15): 1681–1686, doi: [10.1001/archinte.1997.00440360095010](https://doi.org/10.1001/archinte.1997.00440360095010), indexed in Pubmed: [9250229](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9250229/).
29. American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2012; 60(4): 616–631, doi: [10.1111/j.1532-5415.2012.03923.x](https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.03923.x), indexed in Pubmed: [22376048](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22376048/).
30. Schlender L, Martinez YV, Adeniji C, et al. Efficacy and safety of metformin in the management of type 2 diabetes mellitus in older adults: a systematic review for the development of recommendations to reduce potentially inappropriate prescribing. *BMC Geriatr.* 2017; 17(Suppl 1): 227, doi: [10.1186/s12877-017-0574-5](https://doi.org/10.1186/s12877-017-0574-5), indexed in Pubmed: [29047344](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29047344/).
31. Gallwitz B. GLP-1 agonists and dipeptidyl-peptidase IV inhibitors. *Handb Exp Pharmacol.* 2011(203): 53–74, doi: [10.1007/978-3-642-17214-4_3](https://doi.org/10.1007/978-3-642-17214-4_3), indexed in Pubmed: [21484567](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21484567/).
32. Riser Taylor S, Harris KB. The clinical efficacy and safety of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors in adults with type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy.* 2013; 33(9): 984–999, doi: [10.1002/phar.1303](https://doi.org/10.1002/phar.1303), indexed in Pubmed: [23744749](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23744749/).
33. Karter AJ, Nundy S, Parker MM, et al. Incidence of remission in adults with type 2 diabetes: the diabetes & aging study. *Diabetes Care.* 2014; 37(12): 3188–3195, doi: [10.2337/dc14-0874](https://doi.org/10.2337/dc14-0874), indexed in Pubmed: [25231895](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25231895/).
34. Farrell B, Black C, Thompson W, et al. Deprescribing antihyperglycemic agents in older persons: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician.* 2017; 63(11): 832–843, indexed in Pubmed: [29138153](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29138153/).